

VU Research Portal

Risk stratification for ventricular arrhythmias in ischemic cardiomyopathy:

de Haan, S.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

de Haan, S. (2016). *Risk stratification for ventricular arrhythmias in ischemic cardiomyopathy: the role of non-invasive cardiac imaging*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Mortality should be the end-point in randomized clinical trials on patients receiving ICDs. Randomized trials on all patients who should receive an ICD because of primary prevention according to current guidelines, would be unethical, as patients who are actually at high risk of sudden cardiac death have the chance of being randomized to not receiving an ICD. Randomized trials should first be conducted in patients who are actually at low risk of sudden cardiac death, but who should have an ICD according to the current guidelines. Imaging parameters can be used to identify those patients who are at lowest risk of sudden cardiac death. In that way the predictive potential of the imaging parameters can fully be elaborated.

NEDERLANDSE SAMENVATTING EN TOEKOMST PERSPECTIEF VOOR ONDERZOEK

Patiënten met een ischemische cardiomyopathie hebben een verhoogd risico op plotselinge hartdood. ICD's hebben laten zien de mortaliteit in deze patiëntengroep te reduceren. Hoewel de meeste patiënten geen benefit hebben van de ICD, maar het risico hebben om ICD-gerelateerde complicaties te krijgen. Daarom is risicostratificatie voor ventriculaire aritmieën voordelig, omdat het een afname van ICD-implantaties kan bewerkstelligen en dientengevolge een afname van ICD-gerelateerde complicaties en kosten. Beeldvormingsparameters kunnen belangrijke hulpmiddelen zijn in het proces van risicostratificatie.

In deze thesis was het doel om de risicostratificatie voor het voorkomen van ventriculaire aritmieën in patiënten met een ischemische cardiomyopathie te verbeteren door middel van verschillende beeldvormingsparameters. Voor dit doel hebben patiënten met een ischemische cardiomyopathie verschillende beeldvorming ondergaan, zoals echocardiografie, cardiale MRI met late gadolinium contrastaankleuring en PET met ^{15}O -water en ^{11}C -meta-hydroxyfedrine, om de waarde van de verschillende beeldvormingsparameters voor risicostratificatie voor ventriculaire aritmieën te bepalen.

Hoofdstuk 2

Een overzicht van de beeldvormingsparameters die bewezen hebben voorspellende waarde voor het voorkomen van ventriculaire aritmieën in patiënten met een ischemische cardiomyopathie te hebben, werd gegeven. Beeldvormingsparameters van de echocardiografie, cardiale MRI en nucleaire beeldvorming werden besproken. Risicostratificatie op basis van beeldvormingsparameters is veelbelovend, maar vooralsnog onvoldoende ontwikkeld om te implementeren in de dagelijkse praktijk.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk werd een mogelijke technische verbetering voor risicostratificatie geëvalueerd. Er werd aangetoond dat de voorgestelde methode het mogelijk maakt om parametrische perfusable tissue index beelden te berekenen met alleen myocardiale ^{15}O - H_2O scan en een low-dose CT-scan, in plaats van met een myocardiale ^{15}O - H_2O scan, een ^{15}O -CO blood-pool scan en een transmissie scan met ^{68}Ge bronnen. Dit is een mogelijke verbetering voor de risicostratificatie, omdat deze methode de scantijd bekort, de stralingsbelasting en risico op verplaatsing van de patiënt tussen de scans reduceert en het maakt gelijktijdige kwantitatieve analyse of zowel myocardiale perfusie, als vitaliteit mogelijk, beide mogelijke risicostratificatie parameters, in een scanprotocol van 10 minuten.

Hoofdstuk 4

Een andere potentiële technische verbetering werd onderzocht in deze sectie. Een reversibel twee-compartimenten model beschreef de ^{11}C -HED kinetiek het beste, een één-compartimenten model heeft echter de voorkeur in routine klinische studies, omdat deze robuuster is op klinisch relevante ruisniveaus en tegelijkertijd de resultaten van het volume van distributie zeer sterk gecorreleerd zijn met degene die verkregen zijn met het twee-compartimenten model. Gesimplificeerde maten, zoals de retentie index en de standardized uptake value, lieten een goede correlatie zien met de volledig kwantitatieve resultaten en kunnen gebruikt worden voor het aantonen van regio's van denervatie. De niet-lineaire relatie van de retentie index en de standardized uptake value met het volume van distributie limiteert hun toepassing voor, bijvoorbeeld, het monitoren van de reactie op een behandeling.

Hoofdstuk 5

Deze studie werd uitgevoerd om een parametrische beeldvormingstechniek voor myocardiale vitaliteit met ^{15}O -H $_2\text{O}$ PET/CT te valideren, omdat dit het voordeel geeft van het bepalen van myocardiale perfusie en vitaliteit in een enkele scansessie. Zowel parametrische beeldvorming van de perfusable tissue fraction, als de perfusable tissue index waren goed in overeenkomst met late gadolinium contrastaankleuring bij CMR, een indicator voor myocardiale vitaliteit. Omdat parametrische beeldvorming van de perfusable tissue fraction en de perfusable tissue index en beeldvorming van de myocardiale perfusie gelijktijdig plaats vindt, kunnen zowel myocardiale vitaliteit en ischemie geëvalueerd worden in een enkele scansessie.

Hoofdstuk 6

De uitvoerbaarheid van het bepalen van zowel cardiale innervatie als perfusie door PET met ^{11}C -HED en ^{15}O -water, respectievelijk, in mensen werd getoond in dit hoofdstuk. Daarnaast werd aangetoond dat de mismatch tussen cardiale innervatie en perfusie correleert met de grootte van de zone van heterogene fibrose, welke werd bepaald met CMR met late gadolinium contrastaankleuring, beide risicofactoren voor ventriculaire aritmieën. Hoewel de grootte van de zone van heterogene fibrose en de mismatch tussen innervatie en perfusie niet gerelateerd waren aan de induceerbaarheid van monomorfe ventriculaire tachycardieën.

Hoofdstuk 7

Linker ventrikel ejectie fractie is een belangrijk criterium voor ICD implantatie in primaire preventie en wordt in veel gevallen bepaald met 2D echocardiografie. Deze studie liet een systematische overschatting van de linker ventrikel ejectie fractie door 2D echocardiografie in vergelijking tot CMR in hartfalenpatiënten met een ernstig verminderde linker ventrikel ejectie fractie. Dit geeft aan dat de twee beeldvormingsmodaliteiten niet door elkaar vervangbaar zijn in deze patiënten populatie. De discrepantie kan een

significante impact hebben op de klinische beslissingen voor individuele patiënten voor de geschiktheid voor device therapie. Omdat CMR een betere inter- en intraobserver variabiliteit heeft, zou dit de voorkeursmethode zijn voor het bepalen van de linker ventrikel ejectie fractie in het geval van het bepalen van de geschiktheid voor device therapie. Hoewel deze studie en eerdere studies laten zien dat er een noodzaak is om nieuwe afkapwaarden te bepalen als de linker ventrikel ejectie fractie met CMR wordt bepaald.

Hoofdstuk 8

Karakteristieken van myocardiale fibrose welke bepaald zijn met late gadolinium contrastaankleuring bij CMR zijn voorspellers van ventriculaire aritmieën in patiënten met een ischemische cardiomyopathie. Verschillende methoden voor het kwantificeren van myocardiale fibrose worden gebruikt en deze werden geëvalueerd. De kwantiteit van de totale fibrose en zijn voorspellende waarde zijn onafhankelijk van de methode die wordt gebruikt. Daarnaast lijkt de analyse van de hoeveelheid “scar core” en “peri-infarct zone” de voorspellende waarde niet te verbeteren in vergelijking de kwantificatie van alleen de totale fibrose. Uiteindelijk is er aanzienlijke overlap in mate van fibrose in patiënten met en zonder gedocumenteerde ventriculaire aritmieën. Hoewel bij elke methode afkapwaarde bepaald kan worden, waaronder zich geen ventriculaire aritmieën voor doen.

Hoofdstuk 9

De relatie van rust en hyperemische myocardiale perfusie, bepaald met ^{15}O -water PET, en CMR parameters met de induceerbaarheid van ventriculaire aritmieën werd geëvalueerd. Verminderde globale hyperemische myocardiale perfusie en coronaire flow reserve waren geassocieerd met de induceerbaarheid van ventriculaire aritmieën in patiënten met een ischemische cardiomyopathie. De relatie van de linker ventrikel ejectie fractie, hoeveelheid fibrose en de heterogene zone van fibrose bepaald met CMR met de induceerbaarheid van ventriculaire aritmieën was van mindere significantie. Deze resultaten suggereren dat een verminderde hyperemische myocardiale perfusie bijdraagt aan elektrische instabiliteit of fungeert als een marker van elektrische instabiliteit en suggereert tevens dat het een potentiële belangrijke rol heeft in de risicofactoren voor ventriculaire aritmieën in patiënten met een ischemische cardiomyopathie.

Hoofdstuk 10

In dit hoofdstuk werd van verschillende beeldvormingsparameters, zoals myocardiale perfusie, innervatie en innervatie-perfusie mismatch bepaald met PET en linker ventrikel ejectie fractie en fibrose parameters bepaald met CMR, hun relatie met de induceerbaarheid van ventriculaire aritmieën onderzocht in patiënten met een ischemisch bepaalde linker ventrikel dysfunctie. Vermindering van globale hyperemische perfusie was de enige aangetoonde onafhankelijke voorspeller van induceerbaarheid

van ventriculaire aritmieën. Andere eerder gevalideerde benaderingen om het aritmische substraat te bepalen, zoals denervatie en innervatie-perfusie mismatch bepaald met PET en fibrose karakteristieken bepaald met CMR met late gadolinium contrastaankleuring, hadden minder voorspellende waarde. Tevens liet een benadering met het combineren van verschillende beeldvormingsparameters geen toegevoegde waarde zien in het voorspellen van de induceerbaarheid voor ventriculaire aritmieën.

TOEKOMST PERSPECTIEF VOOR ONDERZOEK

Verschuillende beeldvormingsparameters hebben aangetoond dat ze nuttig zijn voor risicostratificatie voor ventriculaire aritmieën in patiënten met een ischemische cardiomyopathie. Daarnaast hebben multiële studies aangetoond dat deze beeldvormingsparameters sterkere voorspellers zijn van ventriculaire aritmieën dan de linker ventrikel ejectie fractie. Echocardiografische, CMR en nucleaire beeldvormingsparameters hebben hun waarde voor risicostratificatie bewezen. Desondanks zou er werk verricht moeten worden om de voorspellende waarde van deze beeldvormingsparameters verder te exploreren. De volledige potentie is tot nu toe nog niet volledig geëvalueerd, omdat de data van onderlinge vergelijkingen van de verschuillende beeldvormingsparameters schaars zijn. Onderlinge vergelijkingen van de verschuillende beeldvormingsparameters zijn belangrijk, omdat deze vergelijkingen niet alleen zullen aantonen welke beeldvormingsparameters de sterkste voorspellers zijn van ventriculaire aritmieën, maar ook of er toegevoegde waarde is van het combineren van verschuillende parameters. Het combineren van verschuillende beeldvormingsparameters geeft mogelijk de beste risicostratificatie en studies die diverse beeldvormingsparameters combineren laten mogelijk zien dat één parameter, zoals bijvoorbeeld hyperemische myocardiale perfusie, representatief is voor een combinatie van verschuillende beeldvormingsparameters of voor multiële processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van ventriculaire aritmieën. Onderlinge vergelijking geeft mogelijk zelfs een klinische risicoscore, zoals de CHA2DS2-vasc score, voor de baat van ICD therapie.

Het gebruik van de juiste eindpunten in de studies blijft een uitdaging. De meeste studies over risicostratificatie voor ICD implantatie gebruiken het optreden van ventriculaire aritmieën als eindpunt. Hoewel de mortaliteitswinst van de ICD komt door het beëindigen van levensbedreigende ventriculaire aritmieën, is het optreden van ventriculaire aritmieën niet direct gerelateerd aan mortaliteit. Een van de gebruikte eindpunten is de induceerbaarheid van ventriculaire aritmieën. Induceerbaarheid van monomorfe ventriculaire aritmieën tijdens elektrofysiologisch onderzoek is gecorreleerd aan het optreden van ventriculaire aritmieën in “real life”. Dit is echter geen één op één relatie en patiënten met induceerbare monomorfe ventriculaire aritmieën tijdens elektrofysiologisch onderzoek hebben vooralsnog niet aangetoond meer baat van een ICD. Daarom

is het gebruiken van de induceerbaarheid van ventriculaire aritmieën als eindpunt van beperkte waarde. Daarnaast wordt ICD therapie gebruikt als eindpunt, maar veel van zijn waarde is afhankelijk van de ICD instellingen. Eerdere data hebben laten zien dat patiënten vaker ICD therapie krijgen dan de mortaliteitswinst die zij hebben. Een meer agressieve instelling van de ICD zal resulteren in meer behandelingen van anders non-sustained ventriculaire aritmieën en ventriculaire aritmieën die niet zullen resulteren in verlijden. Desondanks zullen minder agressieve ICD instellingen nog steeds tot meer ICD therapieën leiden dan dat er mortaliteitswinst is. ICD therapie is niet het perfecte surrogaat eindpunt voor plotse hartdood, hoewel je wel een subgroep kunt identificeren die een laag risico op plotse hartdood heeft wanneer je ICD therapie als eindpunt gebruik. Dat zijn de patiënten die geen enkele therapie van de ICD krijgen en daarom is het optreden van ICD therapie toch een redelijk nuttig eindpunt. Uiteindelijk is echte mortaliteitswinst of gebrek aan mortaliteitswinst het ultieme te gebruiken eindpunt.

Mortaliteit zou het eindpunt moeten zijn in gerandomiseerde klinische studie met patiënten die een ICD krijgen. Gerandomiseerde onderzoek met alle patiënten die een ICD zouden moeten krijgen in verband met primaire preventie volgens de huidige richtlijnen, zou onethisch zijn, omdat patiënten die eigenlijk een hoog risico op plotse hartdood hebben dan het risico hebben om gerandomiseerd te worden naar geen ICD. Gerandomiseerde studies zouden eerst verricht moeten worden met patiënten die eigenlijk een laag risico op plotse hartdood hebben, maar die volgens de huidige richtlijnen wel een ICD zouden moeten krijgen. Beeldvormingsparameters kunnen gebruikt worden om die patiënten te identificeren die het laagste risico hebben op plotse hartdood. Op die manier kan de voorspellende waarde van beeldvormingsparameters volledig ontdekt worden.